

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des
Modifications Electrocardiographiques
sous l'Influence de l'Histamine
ESSAI D'INTERPRETATION PHYSIOLOGIQUE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MONSIEUR LE DOYEN LUCIEN CORNIL

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 29 Janvier 1940

PAR

Marcel-Antoine-André BOMPARD

Né le 9 Mai 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs	{	
		L. CORNIL, <i>Président</i>		
		D. OLMER		
		J. MALMEJAC		
		J. -E. PAILLAS		<i>Assesseurs</i>

MARSEILLE
IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19, Cours du Vieux-Port, 19

1940



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des
Modifications Electrocardiographiques
sous l'Influence de l'Histamine

ESSAI D'INTERPRETATION PHYSIOLOGIQUE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MONSIEUR LE DOYEN LUCIEN CORNIL

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 29 Janvier 1940

PAR

Marcel-Antoine-André BOMPARD

Né le 9 Mai 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs	{	Assesseurs
		L. CORNIL, <i>Président</i>		
		D. OLMER		
		J. MALMEJAC		
		J.-E. PAILLAS		

MARSEILLE
IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19, Cours du Vieux-Port, 19

1940

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES
MODIFICATIONS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES
SOUS L'INFLUENCE DE L'HISTAMINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548219_0145

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des
Modifications Electrocardiographiques
sous l'Influence de l'Histamine
ESSAI D'INTERPRETATION PHYSIOLOGIQUE

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MONSIEUR LE DOYEN LUCIEN CORNIL

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 29 Janvier 1940

PAR

Marcel-Antoine-André BOMPARD

Né le 9 Mai 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs	{	
		L. CORNIL, <i>Président</i>		
		D. OLMER		
		J. MALMEJAC		
		J.-E. PAILLAS		<i>Assesseurs</i>

MARSEILLE
IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19, Cours du Vieux-Port, 19'

1940

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen: Lucien CORNIL

Assesseur: A. CHEVALLIER

Doyen honoraire: L. IMBERT

Professeurs honoraires: MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires: TIAN, BRUN

Secrétaire: J. COMTE

Bibliothécaire: M^{lle} GEORGE

Professeurs

Anatomie	MM. CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	N***
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	OLMER
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	MONGES
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	GAUJOUX
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	M. VIGNE
-------------------------------	----------

Agrégés en exercice

MM. PIERI, JAYLE, MOIROUD, CARCASSONNE, BERTHIER, POINSO
DUBOULOZ, SAUTET, BALANSARD, BRAHIC, FIGARELLA, SALMON, PAILLAS
ARNOUX, DELPHAUT, IMBERT, AUDIER, CHOSSON, DOR, RECORDIER

Chargé des fonctions d'agrégé

Chimie médicale	M. DERRIEN
-----------------------	------------

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	MM. SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Médecine du travail	PERIOT
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	QUINTARET
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacie chimique	DELPHAUT
Pharmacodynamie et chimiothérapie	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLOT



A MON PERE

In memoriam.

A MA MERE

Je dédie ce travail, modeste témoignage de mon amour.

A MON BEAU-PERE

Pour le dévouement et les sacrifices qu'il a consentis pour moi ; pour l'affection dont il m'a toujours entouré j'adresse l'expression de ma gratitude émue.

A MA FIANCEE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN CORNIL

Doyen de la Faculté de Médecine

Chevalier de la Légion d'honneur

Il a accepté de présider notre Jury de thèse. Qu'il veuille bien croire à notre reconnaissance respectueuse et excuser ce travail de guerre trop hâtivement conduit.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. OLMER

Professeur de Clinique médicale à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

C'est dans son service que nous avons appris à connaître la Médecine. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MALMEJAC

Qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-E. PAILLAS

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail. Nous l'en remercions vivement.

A MON JURY DE THESE

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIOLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SALMON

MONSIEUR LE DOCTEUR OLMER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. FIGARELLA

MONSIEUR LE DOCTEUR DE LUNA

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CARCASSONNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BREMOND

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUVIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERI

*Dans les services desquels nous avons
eu l'honneur d'accomplir nos princi-
paux stages.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JOUVE

Sa compétence en matière d'électrocardiographie nous a apporté une aide fort précieuse. Nous l'en remercions vivement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ FOURNIER

Interne des Hôpitaux

Préparateur à la Faculté de Médecine

Qui, dans les heures difficiles que nous vivons, n'a pas ménagé son dévouement et sa peine. Je le prie de trouver ici l'expression de ma sincère gratitude pour la part qu'il a prise dans l'élaboration de ce travail.

A MONSIEUR ANDRÉ GAUJOUX

Interne des Hôpitaux

Aide d'Anatomie à la Faculté

Qui a bien voulu m'aider toujours de ses conseils et de son expérience.

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Le contrôle électro-cardiographique du choc histaminique n'a pas fait, à notre connaissance, l'objet d'études particulières. Cependant, des constatations intéressantes ont pu être faites en ce sens à la suite des injections intra-veineuses de *digitaline*, d'*adrénaline*, de *théophylline-éthylène-diamine* (*aminophylline*). Nous étions donc porté à croire que l'étude des tracés recueillis au cours du choc histaminique méritait d'être entreprise.

Notre travail comporte quatorze observations. Elles ont été recueillies, soit chez des sujets possédant un appareil cardio-vasculaire *d'apparence normale*, soit chez des malades présentant une *affection coronarienne*.

Les injections d'histamine ont été pratiquées par voie, soit intra-veineuse, soit intra-musculaire, à des doses variant entre $\frac{3}{4}$ et 2 milligrammes.

Pour chaque malade, un tracé de contrôle a été pris avant l'injection, au cours du choc. Le contrôle électrique a été poursuivi sans interruption pendant des périodes de temps variant entre quinze et quarante-cinq minutes.

La tension artérielle, le réflexe oculo-cardiaque et la compression sino-carotidienne ont été vérifiés à diverses reprises.

Nous regrettons que les événements ne nous aient pas permis d'étendre nos recherches sur une plus vaste échelle. Nous prions M. le doyen Cornil et notre jury de vouloir bien nous en excuser.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR L'HISTAMINE

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Historique

Découverte, en 1907, par Barger et Dale, puis obtenue un an plus tard par Ackermann, l'histamine se voit rapidement reconnaître des propriétés physiologiques importantes (Dale et Richards).

Pyman la synthétise le premier et Berthelot et Bertrand découvrent sa formation sous l'influence de la décarboxylation infligée à l'histidine par certains germes.

Son étude chimique est poursuivie par Ellinger, Pyman, Akabori, Werle, Bloch et Pinosch, Eldbacher.

Son étude physiologique fut l'œuvre de Dale et Richards, de Jacks, Ivy, Burgess, Atkinson, etc.

Lewis met en évidence *l'action cutanée* de l'histamine, en 1913, Ellinger et Guttmann, Best et Mac Henry, Roussy et Mosinger ont publié d'importants travaux, ainsi que Anrep et Barsum, Binet, Delherm et Gajdos, Ungar, Tinel, Lœper et Lesure. Citons aussi ceux de l'Ecole Roumaine avec Marcou, Parhon et Comsa, ceux de Cornil, Roussy, Mosinger, Malméjac, etc.

Des *méthodes de dosages* furent proposées par Hanke et Koessler, Lœper, Lesure et Thomas, Schwartz et Riegert, Barsum et Gaddum.

Cette dernière, d'une sensibilité considérable, devait permettre d'innombrables travaux ultérieurs, en particulier ceux de G. Ungar.

En 1925, Carnot introduit l'histamine en *thérapeutique gastro-entérologique*. Deutsh l'emploie dans le traitement des algies et Weissembach et Perles lancent, peu de temps après (1936), leur méthode intra-dermique dont le succès devait être foudroyant.

On devait de plus reconnaître à l'histamine un rôle très important en physio-pathologie, comme en attestent les **travaux de** Fiessenger et de Gajdos faisant de cette substance l'agent déterminant les *symptômes de l'anaphylaxie*.

La question de l'histamine reste très étudiée. Elle fait toujours l'objet de très nombreuses communications dans les diverses sociétés savantes du monde entier, et surtout dans les sociétés françaises.

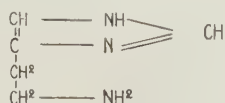
Récemment encore, plusieurs thèses ont envisagé différents points de son étude, notamment celle de Pocoule (Paris, 1937), J.-L. Parrot (Paris, 1938), Braun (Nancy, 1939). Nous nous sommes constamment inspiré, pour ce travail, de l'étude d'ensemble de A. Fournier (Marseille, 1939), qui représente tout à la fois une synthèse de nos connaissances sur l'histamine et une contribution personnelle à son étude.

RAPPEL CHIMIQUE

L'histamine est la β -imidazol-éthylamine.

Sa formule brute est $C^5 H^9 N^3$.

Sa formule développée est



On la trouve dans certaines plantes (ergot de seigle). Elle se rencontre dans un *grand nombre de cultures bactériennes* (b. aminophyllus, b. lactis-aérogènes, pneumo-bacilles de Friedlander, bacillus coli). Elle existe dans les tissus des *invertébrés marins* (Ungar), dans le *venin* du *crotale*, dans celui des *abeilles*. On la découvre aussi dans le sang des animaux à sang chaud (Code et Ivy, Phemister et Haudy).

Propriétés physiques et chimiques

— Elle fond à 83°, bout à 210.

— Elle est *cristallisable*, soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone, le chloroforme chaud. Elle tend à se détruire spontanément en milieu alcalin (sang).

— *Base aminée*, l'histamine est capable de donner, avec les acides, des sels (bi-chlorhydrate, phosphate, phosphotungstate, picrate).

Nous signalerons seulement deux propriétés importantes sur lesquelles se basent les dosages chimiques :

a) elle donne une coloration spéciale avec le *réactif diazoïque* (réaction de Pauly) ;

b) elle *s'adsorbe par la permutite*.

Substances histaminiques

Ce sont des substances de nature chimique exacte inconnue, mais rappelant l'histamine par leurs propriétés physiologiques. Seule la *callicréine* donne la réaction de Pauly.

Enumérons rapidement ces « histamine-like substances » :

- a) La *callicréine* de Frey et Kraut ;
- b) L'*adénosine* et ses dérivés, caractéristique par sa résistance aux alcalins ;
- c) La *substance* de Major et Weber ;
- d) La *substance H* de Grant et Jones ;
- e) La *substance P* de Gaddum, Euler et Schild ;
- f) La *substance* de Lange et Félix ;
- g) La *vésiglandine* de Euler, extraite des parois des vésicules séminales ;
- h) La *lymphogangline* de Chistoni, extraite des ganglions lymphatiques et qui serait un ester phosphorique de la β -méthylcholine.

Tests d'identifications de l'histamine

Ils seront chimiques ou biologiques.

Les *tests biologiques* seront :

La chute de la pression artérielle (chez le chat en particulier).

La *réaction cutanée* spéciale.

Le *déclenchement de la sécrétion gastrique*.

La *contraction des fibres lisses* de l'intestin, en particulier chez le cobaye, ou de la corne utérine chez le même animal.

La *broncho-constriction* chez le cobaye.

L'*Identification chimique* se fera principalement par la *réaction de Pauly*. Elle consiste dans l'apparition d'une couleur rouge sombre en présence du réactif diazoïque. Mais la diazo-réaction de Pauly est positive pour un grand nombre d'imidazols et pour la callicréine.

Méthodes de dosage. — Elles pourront se pratiquer dans le sang, dans les urines, dans les tissus.

Comme pour les tests d'identification, les méthodes de dosage seront biologiques ou chimiques.

La *méthode biologique par excellence* est la célèbre méthode de Barsum et Gaddum.

Elle utilise la propriété qu'a l'histamine de contracter l'iléon de cobaye à des dilutions infinitésimales. On en étalonne un fragment, puis on le plonge dans une solution où l'on a fait passer l'histamine à doser. Les détails de ce procédé sont minutieusement décrits dans l'article de Barsum et Gaddum.

Les méthodes chimiques, les seules utilisables pratiquement, sont *basées sur l'action du réactif diazoïque*. Mais nous avons vu que la réaction de Pauly était positive en présence d'un grand nombre d'autres imidazols ou de callicréine. Il faudra donc extraire l'histamine avant de la doser.

Loeper, Lesure et Thomas la précipitent pour cela à l'aide de l'acide phosphotungstique.

Hanke et Koessler ont amélioré la technique de ce procédé qui n'en demeure pas moins très infidèle.

Schwartz et Riegert *font adsorber l'histamine par la permutite* et la font passer ensuite en solution chlorurée sodique. On pratique la réaction de Pauly dans cette solution où est passée toute l'histamine du sang ou du liquide examiné.

Le virage coloré obtenu est apprécié photométriquement (photomètre de Vernes, Bricq et Yvon).

LE METABOLISME DE L'HISTAMINE

Cette substance est susceptible de se former dans l'organisme et de passer dans le sang où elle se maintient à un certain taux. Elle se détruit alors sous l'influence d'une enzyme spéciale : *l'histaminase*. Il n'existe pas, à l'état normal, d'apport extrinsèque d'histamine pas plus que d'élimination excrétoire. Elle apparaît et disparaît dans l'organisme même, grâce à des mécanismes encore mystérieux.

Histaminogénèse

Son mécanisme est discuté : *décarboxylation de l'histidine* pour les uns, J.-L. Parrot, *synthèse* et combinaison de protides et d'acides aminés pour d'autres.

L'histaminogénèse a lieu :

a) DANS LES MUSCLES, comme l'ont si bien montré Anrep et Barsum comparant les résultats de dosages dans les sangs artériels et veineux de ces muscles.

b) DANS LE CŒUR (Anrep, Marcou et Parhon), la production d'histamine atteint 12 à 15 γ par heure. Elle paraît être sous la dépendance exclusive du travail du cœur.

c) AU NIVEAU DU TRACTUS DIGESTIF, l'histamine se forme dans la muqueuse intestinale. On ne croit plus actuellement, tout au moins chez le sujet normal, à son origine exogène, intestinale due à une décarboxylation bactérienne. Nous précisons chez les sujets normaux. En effet, « il semble que l'intégrité de la muqueuse influe grandement sur l'absorption digestive de cette amine. Si une muqueuse saine s'oppose à son passage, une muqueuse enflammée le permet facilement » (Fournier).

d) AU NIVEAU DES GLANDES ET LA PEAU. L'enzyme décarboxylante de l'histidine a été mise en évidence en particulier au niveau de rein.

Il existe, enfin, des *histaminogénèses pathologiques* au niveau des *foyers traumatiques*, des *brûlures*, des *lésions gangréneuses* (Zunz). L'histamine est également libérée en quantité importante dans le *choc anaphylactique*, dans l'*œdème aigu du poumon*, dans le *choc traumatique*.

L'histaminémie

Ainsi produite, l'histamine s'accumule dans le sang et y atteint un taux variant, pour l'espèce humaine, entre 35 et 45 γ ; ce chiffre s'élèverait légèrement après la cinquantaine. Cette histamine sanguine est surtout globulaire, le plasma, ainsi que l'ont montré Tinell et Ungar, n'en contiendrait qu'une proportion infime. Les *leucocytes granuleux* fixent à eux seuls la plus grande partie de l'histamine sanguine.

La *coagulation* modifie profondément cet état de chose. Sitôt après la formation du caillot, l'histamine passe en totalité dans le sérum, si bien que, pour maintenir l'état initial, il est nécessaire d'utiliser certains coagulants. L'histaminémie est susceptible de subir des variations pathologiques importantes. Les états anaphylactiques, en particulier, triplent facilement le taux habituel. Fiesinger et Gajdos ont pu établir par leur dosage que celui-ci pouvait atteindre jusqu'à cent cinquante γ .

Histaminolyse

Son agent déterminant est une *enzyme* actuellement bien connue : l'*histaminase* ; elle est vraisemblablement dérivée de l'hémine et agit sans doute pas *oxydation du noyau imidazol*. Le siège de l'histaminolyse est variable ; il peut avoir lieu :

- a) Dans le *poumon* (Binet et Best et Mac Henry).
- b) Dans le *rein*. Cet organe contient une grande quantité d'*histaminase* (Bigurio et Canzanelli).
- c) Dans le *placenta*, surtout en fin de *grossesse*.
- d) Dans le *sang*, celui-ci possède un pouvoir histaminolytique d'environ 20 % chez l'homme normal. L'*acidification* le diminue, alors que l'*élévation de pH* l'augmente. Le travail musculaire, la grossesse, augmentent également le pouvoir histaminolytique du sang. A l'état normal, le pouvoir histaminolytique du sang veineux est toujours supérieur à celui de l'artériel. Cette histaminolyse a un rôle important vu la toxicité extrême de l'histamine.

Inactivation de l'histamine

A côté du processus d'histaminolyse, il en existe un second par lequel cette substance, sans être chimiquement modifiée, perd ses principales propriétés physiologiques.

Quels sont les agents de cette inactivation ?

a) des « ions », l'ion H , certains ions minéraux, magnésium, calcium, silicieux,

b) l'adrélanine qui constitue, comme on le sait, l'antagoniste de l'histamine,

c) l'acide ascorbique,

d) enfin, l'arginine et certains dérivés de la guanidine (Akabori).

Nous dirons, pour terminer, quelques mots sur l'excrétion de l'histamine, celle-ci ne constitue qu'un processus exceptionnel et se fait alors :

a) Par l'urine : l'histamine s'élimine alors sous forme d'acide « imidazol acétique ». Ce phénomène se rencontre presque uniquement chez la femme enceinte aux approches du terme ;

b) Par le suc gastrique, les crachats, les fèces.

PRINCIPAUX EFFETS DE L'HISTAMINE

Effet général

Choc histaminique. Après injection d'histamine, à des doses de l'ordre du milligramme, un certain nombre de signes sont observés quelle que soit la voie d'introduction de la substance. Signalons que les animaux à sang froid ne manifestent aucune sensibilité et que c'est seulement chez les vertébrés à sang chaud que les symptômes seront observés.

Chez l'homme, le *choc histaminique* se caractérise par une *vaso-dilatation périphérique* intense prédominant à la face. On voit se déclencher immédiatement une *sécrétion salivaire importante*. L. Cornil a insisté sur ce phénomène et mis en évidence son apparition précoce.

L'*hypotension* est fréquente, mais moins constante qu'on ne pourrait le croire ; il y a de la *tachycardie* et les sujets accusent une *impression de chaleur*, une sensation de vertige avec *oppression respiratoire*.

A côté de ces symptômes cliniques existent des *symptômes humoraux*, des hématies et les leucocytes sont légèrement diminués en nombre, alors que les *plaquettes* sont augmentées de façon sensible. Le pH du sérum s'élève, la *glycémie* augmente quelque peu, alors que le taux du *cholestérol* et celui du chlore sanguin total sont diminués. Le rapport chloré n'est pas modifié. Le *temps de coagulation* augmente (Dzsinich). Le *pouvoir réfractométrique* et la *tension superficielle* du sérum baissent. Le liquide céphalo-rachidien n'est pas modifié. Ungar a seulement remarqué une augmentation de son activité ocytocyque. Le choc histaminique est susceptible de variations en rapport surtout avec la sensibilité individuelle. Les sujets présentant de l'anaphylaxie réagissent d'une façon très vive.

Nous n'insisterons pas sur l'action cutanée, très bien connue. Rappelons seulement les principaux éléments de la triade de Lewis :

- a) le *point central* ;
- b) la *boule d'œdème* ;
- c) l'*aréole d'érythème*.

Mais, à côté de ceci, il faut encore signaler les éléments secondaires suivants :

- a) les *taches érythémateuses* aberrantes ;
 - b) la *zone d'anémie réflexe* (Roussy et Mosinger), qui entoure l'aréole d'érythème ;
 - c) l'*élévation thermique locale* (Laroche-Saidman) ;
 - d) le *déclenchement d'un réflexe pilomoteur local* ;
 - e) enfin, des *secousses fibrillaires* des muscles sous-jacents.
- Une sensation de prurit local, et des phénomènes généraux de choc histaminique. Cet ensemble évolue en 20 à 45 minutes.

Des variations nombreuses sont susceptibles d'être envisagées.

Certaines d'entre elles sont physiologiques.

Certaines zones cutanées sont plus sensibles (Roussy et Mosinger).

Certains sujets réagissent davantage. Plusieurs autres facteurs modifient la réaction histaminique cutanée :

- la *quantité injectée*,
- le *mode d'injection* (intra-dermique, ionisation, scarification),
- la *position des membres* (Roussy et Mosinger), la position déclive exagérant la réaction,
- les *modifications de pression* à la surface de la peau (Cornil et Fournier). La baisse de pression à la surface de la peau exagère aussi la réaction,
- la *suppression des connexions* nerveuses et l'arrêt de la circulation l'abolissent.

Les lésions cutanées locales agissent de la même façon.

Expérimentalement, la section des nerfs, l'arrêt de la circulation suppriment la réaction histaminique locale.

Cette réaction cutanée a donné lieu à des controverses nombreuses, relatives à son mécanisme, nous n'insisterons pas sur elle, renvoyant pour cela à la thèse de A. Fournier.

L'histamine possède, en outre, une action sécrétoire importante ; les glandes gastriques y sont particulièrement sensibles ; d'ailleurs cette propriété a été utilisée par Carnot, dans sa célèbre

épreuve gastrique. La teneur du sucre obtenue est plus élevée. Toutes les autres sécrétions sont également exagérées : sécrétion biliaire, pancréatique, sécrétion intestinale, sécrétions endocriniennes.

La *sécrétion salivaire* a été particulièrement étudiée, Cornil a montré sa précocité pendant le choc histaminique, et l'action du système nerveux central, sur son déclenchement. L'histamine agit encore sur la fibre lisse, en augmentant considérablement son tonus. Cette propriété, la plus anciennement connue, sert de base à des procédés d'identification et de dosage.

Fibres lisses, intestinales, utérines, stomacales, bronchiques, cholécystiques, vésicales, de la capsule splénique réagissent de la même manière. Les humeurs subissent toute une série de modifications, portant sur les éléments figurés (diminution des hématies et des leucocytes et augmentation des plaquettes), et sur le plasma (cf. modification indiquée plus haut).

L'histamine déclenche donc une *broncho-constriction*, mais son action sur les organes respiratoires ne s'arrête pas là, elle augmente la *sécrétion bronchique* et y fait apparaître parfois des *éosinophiles*, elle augmente la *pression pleurale*, la *fréquence respiratoire*. Elle diminue la période d'apnée et fait décroître la *capacité vitale pulmonaire*. Sur le système nerveux, l'action exercée par l'histamine est encore bien mal connue. Seule l'*action para-sympathico-mimétique* paraît indiscutable.

Quant à la transmission chimique de l'influx nerveux, étudiée par Ungar, elle a fait l'objet de controverses nombreuses et n'est plus admise actuellement.

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DE L'HISTAMINE

Ils comptent parmi les plus anciennement connus. Dale et Richards en ont fait les premiers une étude approfondie, leurs résultats leur ayant montré l'extrême complexité à ce sujet, en particulier pour ce qui concerne les circulations locales.

Action sur le cœur

L'histamine augmente sa force et ses contractions. Elle possède donc un effet *inotrope et chronotrope positif*, la simple observation clinique, les tracés sphymographiques l'attestent. La tachycardie provoquée par l'histamine est importante. Dans certaines de nos observations, comme on pourra le voir, le chiffre passe de 72 à 157, plus habituellement on le voit passer d'un chiffre avoisinant 80 à un autre variant autour de 120. Dans deux cas seulement nous avons noté de la bradycardie.

Expérimentalement, on retrouve chez l'animal des modifications analogues du rythme. L'inotropisme se manifeste chez presque tous les animaux étudiés. Best et Mac Henry ont localisé électivement cette action sur le *ventricule gauche*, contrairement d'ailleurs à Starling.

Action sur les vaisseaux

L'histamine est connue comme une substance vaso-dilatatrice et hypotensive. Mais déjà, Dale et Richards avaient remarqué l'inégalité de son action sur les vaisseaux, suivant leur calibre. Seuls, d'après ces auteurs, les capillaires seraient toujours dilatés par elle. Cette action est la plus sensible et est susceptible de se manifester pour des doses très faibles ou, en tout cas, insuffisantes pour changer de quelque façon le calibre des artères ou des artérioles. Ces dernières, toujours pour Dale et Richards, peuvent être aussi bien dilatées que rétrécies par l'histamine.

LES ARTÈRES paraissent répondre « au pouvoir qu'exerce l'histamine sur les fibres lisses. Grosses et petites artères lui obéissent et répondent par une contraction de leur tunique moyenne abou-

tissant naturellement à un rétrécissement de leur calibre » (Fournier).

L'artère pulmonaire est de beaucoup la plus sensible, elle réagit à des doses si faibles de cette substance, qu'on a pu utiliser cette propriété pour l'identifier ou la doser.

LES VEINES sont généralement contractées (Inchley), mais d'une façon moins intense.

LES CAPILLAIRES subissent, comme nous venons de le dire, une vaso-dilatation histaminique intense. Le mécanisme peut en être discuté, on pense actuellement qu'il ne s'agit pas d'une simple dilatation passive, mais qu'un mécanisme plus complexe entre en jeu. En effet, l'adrénaline, qui contracte les vaisseaux et crée une hypertension considérable, contracte également les capillaires. Après atropinisation, la vaso-dilatation capillaire est bien moindre, peut-être peut-on invoquer une action para-sympathico-mimétique. En plus de cela, signalons que les capillaires sont encore modifiés sous l'influence de l'histamine dans leur perméabilité.

LES CIRCULATIONS LOCALES ont fait l'objet d'études nombreuses.

La circulation coronaire est augmentée pour les uns, diminuée pour les autres. *Calibre des vaisseaux* varient selon les auteurs dans des sens opposés : *constriction* pour Dale et Richards ; *dilatation* pour Narayana (étude sur la préparation cardio-pulmonaire de Starling). Nous essayerons personnellement, par la méthode électro-cardiographique, de dégager une opinion sur cette question si discutée. Nous y reviendrons ultérieurement.

Les vaisseaux pulmonaires sont énergiquement contractés par l'histamine ainsi que les vaisseaux du rein, contrairement à ceux de la muqueuse nasale et aux vaisseaux otiques. Au niveau des artères cérébrales, les auteurs sont en contradiction.

Modifications de l'oscillogramme

Roussy et Mosinger considèrent l'augmentation de l'amplitude oscillatoire comme étant de règle. Ils montrent néanmoins que ce parallélisme est très fréquemment en défaut. Au cours de l'épreuve du bain chaud, l'augmentation des oscillations est plus marquée, si l'injection d'histamine est faite après le bain.

Modifications de la tension artérielle

L'histamine est hypotensive à cause de l'action tonique qu'elle exerce sur toutes les fibres lisses. Dans nos observations, nous l'avons pour ainsi dire toujours trouvée telle, sauf dans un cas. A quoi faut-il attribuer ces modifications opposées ? On ne peut encore l'affirmer. Pour plus de détails, nous renvoyons à la thèse de Fournier.

CHAPITRE II

LES OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — R. Anselme, 37 ans, en traitement à la clinique neurologique pour éthyisme cérébral. Eclat du second bruit à la base : T. A. = 17×11 .

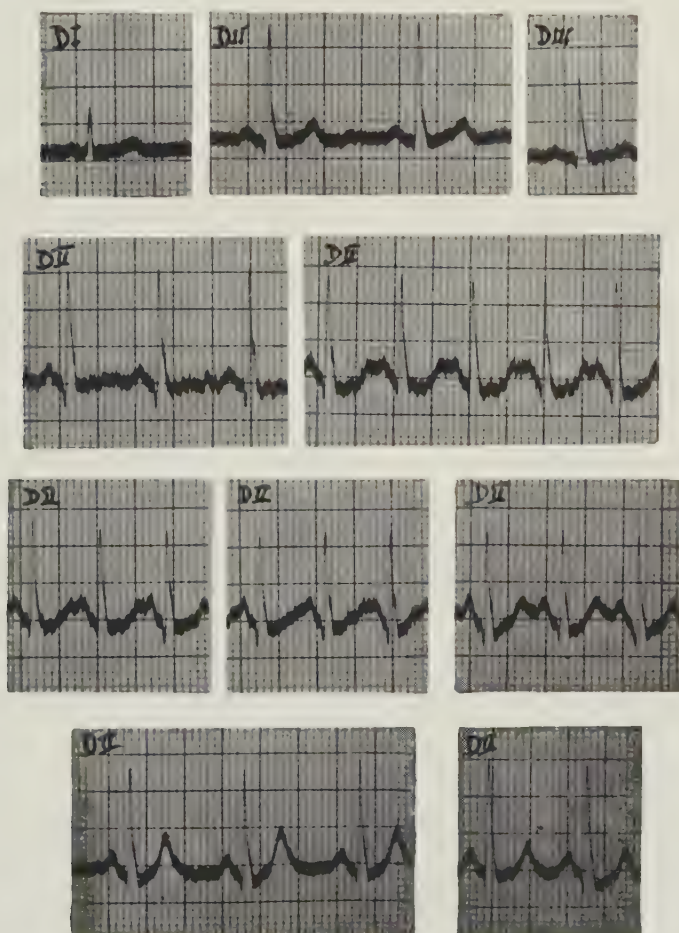


FIGURE I (Observation I). — R. Anselme

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à 84 contractions par minute. Léger empâtement de la branche descendante de R en DI et DIII. R. O. C. = 80.

L'injection par voie intra-veineuse de 2 mgr. d'histamine provoque, en quelques instants, une tachycardie à 150 contractions par minute avec modification des tracés. L'onde P tend à fusionner avec l'onde T du complexe précédent. Le segment ST est décalé vers le bas (1 mm.) et présente un aspect franchement curviligne.

Rapidement, et sans que le rythme se modifie de façon appréciable, le segment ST se redresse affectant une forme rectiligne et franchement ascendante, le décalage initial persistant. Lorsque le rythme commence à se ralentir, l'onde P et l'onde T augmentent considérablement d'amplitude et prennent une forme pointue. L'onde T atteint ainsi $7/10$ de mm., soit la moitié de l'amplitude de l'onde rapide.

Le tracé reprend son aspect initial en moins de 5 minutes.

Le malade a accusé des céphalées assez violentes. A noter l'apparition transitoire d'un petit souffle cardiaque systolique net surtout à la pointe.

OBSERVATION II. — B. Ch., 65 ans. Appareil cardio-vasculaire normal : T. A. = 15×9 .

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal, fréquence 65 contractions par minute : R. O. C., pas de modifications ; C. S. C., très léger ralentissement (63 par minute). L'injection de 2 mgr. d'histamine accélère le rythme jusqu'à 88 sans modifications des complexes.

Le R. O. C. ralentit le rythme à 70 et la compression sino-carotidienne à 72. Choc histaminique peu intense avec vaso-dilatation de la face, hypotension légère (14×9 au lieu de 15×9) sécrétion salivaire, oppression respiratoire peu marquée.

OBSERVATION III. — P. Odette, 27 ans. Psychasthénie avec idées d'interprétation. Appareil cardio-vasculaire normal. Tension artérielle = 14×8 .

Etude électro-cardiographique. — Tachycardie sinusale à 92 contractions par minute. En D III, segment ST légèrement curviligne avec T inversé. R. O. C. = 104.

L'injection intra-veineuse de 2 mgr. d'histamine élève rapidement le rythme à 157 et produit simultanément en D II un déca-

lage vers le bas du segment ST de 1 mm. $1/2$ à 2 mm. d'amplitude. Ce segment ST revêt, d'autre part, un aspect curviligne. Cet aspect ne s'observe que pendant quelques secondes. Le segment ST se transforme, affectant progressivement une disposition rectiligne et franchement ascendante, le décalage initial persistant. L'onde P confondue avec l'onde T précédente s'en dégage simultanément. Cet aspect a été observé en D II. Des tracés pris ensuite en D I et D III montrent une diminution d'amplitude de l'onde rapide (8 mm. au lieu de 10 mm. en D II), sans modification du segment ST ni de l'onde T.

La tension artérielle enregistrée à plusieurs reprises s'est abaissée au début à 11×4 . Une dizaine de minutes après l'injection, alors que les tracés étaient redevenus normaux, elle était encore de 12×6 .

OBSERVATION IV. — H. Alexis, 43 ans. Polynévrite arsénico-éthylque. Appareil cardio-vasculaire normal. T. A. : $11 \times 6 \frac{1}{2}$.

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à 68 contractions par minute. R. O. C. = 78.

L'injection intra-veineuse de 1 mgr. $1/2$ d'histamine provoque une tachycardie à 125 avec léger décalage vers le bas et aspect curviligne en D II et D III. Légère diminution d'amplitude de l'onde rapide dans les trois dérivations. Aplatissement de T en D II et D III.

Le malade a accusé une impression de constriction précordiale. La T. A. s'est abaissée à 9×5 .

Modifications des tracés et chute tensionnelle ont duré moins de 5 minutes.

OBSERVATION V. — M. Marie, 51 ans. Parapérésie spasmodique par arachnoïdite. Algies précordiales d'apparence banale. T. A. = $12 \frac{1}{2} \times 8$.

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à 68 contractions par minute. Bas voltage en D III. L'injection intraveineuse de 1 mgr. $1/2$ d'histamine détermine une tachycardie à 120 avec décalage du segment atteignant 1 mm. $1/2$. Le segment ST présente tout d'abord et de façon très brève une disposition curviligne. Assez rapidement, il devient franchement ascendant. Bientôt après, le tracé affecte un aspect en guirlande dû à la

forme légèrement curviligne et de sens opposé des segments PR et ST. En quelques minutes, le tracé reprend son aspect initial.

Aucun incident de choc histaminique.

OBSERVATION VI. — Pi... Lucien, 55 ans. Phénomènes douloureux gastriques chez un tabétique frustré. Appareil cardiovasculaire normal. T. A. = 15×9 .

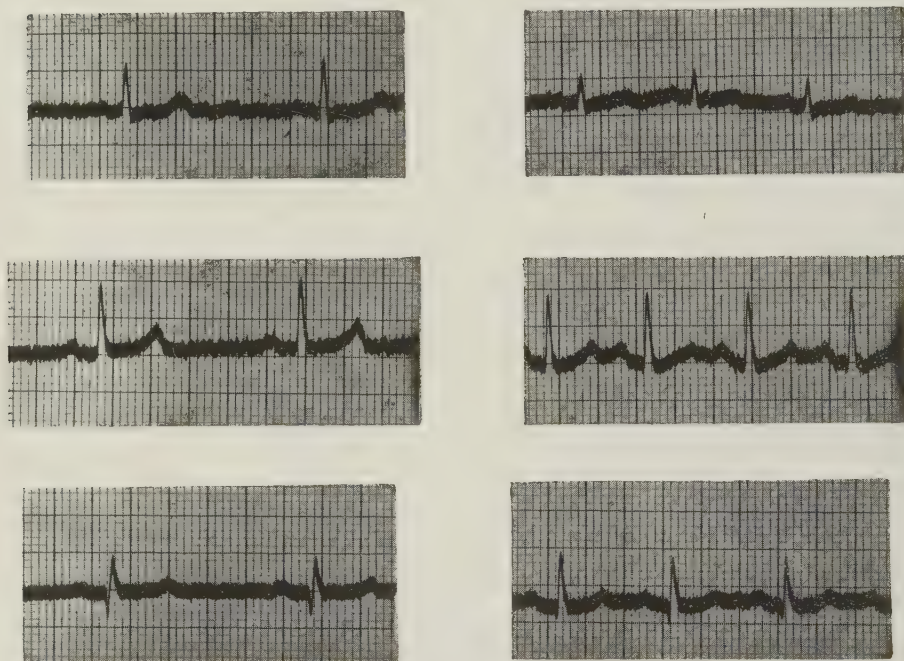


FIGURE II (Observation VI). — P. Lucien

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à 57 contractions par minute. Onde P de faible amplitude dans les trois dérivations. En D III, onde Q d'une amplitude de 2 mm. et léger empâtement de la branche ascendante de R.

L'injection intra-veineuse de $\frac{3}{4}$ de mgr. d'histamine est suivie d'une tachycardie à 115 contractions par minute. Diminution d'amplitude de l'onde R en DI, onde R qui passe de 6 à 3 millimètres et en D III, réduction d'amplitude de l'onde Q et réduction d'amplitude de l'onde R.

Choc histaminique intense avec céphalées vives pendant une dizaine de minutes, nausées, vaso-dilatation impressionnante du visage.

OBSERVATION VII. — B. Ch., 52 ans. Syphilis cérébrale. T. A. 19×11 .

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à la fréquence de 80 contractions par minute. Onde rapide empâtée et inversion de T en D III. L'injection intra-musculaire de 1 milligramme et demi d'histamine détermine une tachycardie à 115 avec très léger décalage par le bas du segment ST.

Phénomènes de choc histaminique banaux et fugaces.

OBSERVATION VIII. — L. Joseph. Paralysie générale au début. Appareil cardio-vasculaire normal. T. A. = 16×9 .

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à la fréquence de 62 contractions par minute. Bas voltage de l'onde rapide (qui est légèrement crochetée) et inversion de l'onde T en D III.

L'injection intra-veineuse de 1 mgr. d'histamine détermine une accélération du rythme à 78 contractions par minute, un léger décalage du segment ST et un T diphase en D II. Peu après, aspect en guirlande, le segment ST paraissant continuer la courbe descendante du segment PR. Ce dernier est d'ailleurs nettement raccourci (12 centièmes de seconde contre 20 centièmes au début).

A la suite de l'injection, céphalée intense, chute tensionnelle à $13 \frac{1}{2} \times 8$. Le malade ressent de violentes palpitations.

OBSERVATION IX. — B. Louis, 51 ans, commerçant. Coronarite avec crises augmentées. Bruits du cœur assourdis. Elargissement et déroulement discret de l'aorte avec hypertrophie légère du ventricule gauche. T. A. = $13 \frac{1}{2} \times 9$.

Etude électro-cardiographique. — Tachycardie sinusale à 94 contractions par minutes. Quelques extrasystoles ventriculaires. segment ST légèrement convexe et englobant l'onde T. En D II, crochetage à la base de S et léger décalage vers le bas du segment ST.

En D III, crochetage important sur la branche descendante de S et décalage du segment ST de 1 mm. 1/2.

L'injection intra-veineuse de 1 mgr. d'histamine détermine rapidement une tachycardie à 124 et exagère le décalage du segment ST en D II et D III. Assez vite le rythme se ralentit et l'on constate une inversion de l'onde P. Pour un ralentissement à 65 contractions par minute, le décalage de ST devient insignifiant et seul persiste l'aspect curviligne de ce segment.

Le malade a accusé une céphalée extrêmement violente. La T. A. qui n'a été enregistrée qu'à la fin de l'épreuve était à ce moment de 13×8 .

OBSERVATION X. — Durand Yacinthe, 70 ans. Sciatalgie rhumatismale. Athérome discret généralisé. T. A. = 15×6 . Le R. O. C. fait passer le rythme de 64 à 52 et la compression sino-carotidienne de 64 à 50.

Etude électro-cardiographique. — Le rythme initial, qui est de 64, passe, sous l'influence de l'injection intra-veineuse, de 1 milligramme d'histamine à 106.

Le R. O. C. en cours de tachycardie histaminique ralentit le rythme à 65 contractions par minute et la compression sino-carotidienne à 60. Aussitôt après le R. O. C. le rythme s'élève aussitôt à 100. La compression sino-carotidienne le ramène à 60.

Pas d'incidents bien nets, sinon une très légère vaso-dilatation de la face. La T. A., prise alors que le rythme est de 100, a été trouvée de 15×7 .

OBSERVATION XI. — A. Marcel, 33 ans. Encéphalite pseudo-tumorale. Appareil cardio-vasculaire normal au moment de l'examen. Le malade prétend avoir présenté ultérieurement des troubles du rythme.

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à la fréquence de 65 contractions par minute. Bas voltage de l'onde rapide en D III. L'injection par voie intra-veineuse de un milligramme et demi d'histamine détermine tout d'abord une accélération à 106 contractions par minute, puis l'apparition d'une extrasystolie de type auriculaire. Tachycardie et extrasystolie persistent une dizaine de minutes. Aucune modification morphologique des complexes. Aucun accident de choc histaminique.

OBSERVATION XII. — F. Léontine. Monoparésie du bras gauche. Appareil cardio-vasculaire normal. T. A. = 15×10 .

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à la fréquence de 100 contractions par minute. Léger crochetage de la branche descendante de R en D III. Le R. O. C. accélère le cœur à 112. La C. S. C. ralentit le cœur à 88. L'injection par voie intra-veineuse de 2 mgr. d'histamine provoque tout d'abord une tachycardie à 150 cependant que le segment S D prend un aspect légèrement curviligne et déprimé.

Après 2 minutes, brusque apparition d'une bradycardie qui atteint 52 contractions par minute et n'est nullement modifiée par le R. O. C.

Aplatissement de l'onde P, léger décalage vers le bas du segment S T et nette augmentation de l'amplitude de l'onde T qui prend un aspect acuminé. Très courtes phases de bigéminisme. Vérifié 35 minutes plus tard, le rythme est retrouvé à 100 contractions par minute.

En cours d'épreuve, apparition de vomissements qui précèdent immédiatement l'installation de la bradycardie.

A la septième minute, la T. A. est imprenable ; à la dixième minute, elle est de 8×6 .

OBSERVATION XIII. — D. Barthélemy, 57 ans. Tabès. Appareil cardio-vasculaire. T. A. = 15×9 .

Etude électro-cardiographique. — Le tracé recueilli au repos est celui d'une coronarite : élargissement de Q. R. S. (10/100 de sec) avec triphasisme en D I, crochetage de la branche ascendante de S en D II ; onde T de grande amplitude et nettement acuminée en D I, moins élevée en D II et en D III, inversée pointue et précédée d'un segment S T, légèrement décalé. Déviation gauche de l'axe électrique, rythme sinusal à la fréquence de 68 contractions par minute.

L'injection de un mgr. et demi d'histamine accélère le rythme cardiaque jusqu'à 115 contractions par minute et provoque l'apparition de quelques extra-systoles de type ventriculaire gauche. La morphologie des complexes est modifiée par diminution d'amplitude de l'onde T dans les deux premières dérivations et en D III, nette modification de T qui redevient positif. Le segment

S T conserve plus longtemps son décalage, mais sur la fin du tracé devient iso-électrique.

Le R. O. C. ne détermine qu'un ralentissement minime.

OBSERVATION XIV. — V. Henri, 51 ans. Tabès. Appareil cardio-vasculaire : a souffert en 1938 de lipothymes et d'extrasystoles. Bruits du cœur normaux. T. A. = 13×8 .

Etude électro-cardiographique. — Rythme sinusal à la fréquence de 54 contractions par minute, voltage très faible avec T. diphasique en D III.

L'injection de un mgr. d'histamine provoque tout d'abord une accélération du rythme à 125 avec très léger aspect curviligne du segment S T et net aplatissement de l'onde T.

Assez rapidement, le rythme se ralentit; on constate alors l'apparition de quelques extrasystoles. Le segment P. T. ébauche une disposition en guirlande.

Le malade s'est plaint d'une forte céphalée.

CHAPITRE III

ETUDE ANALYTIQUE DES TRACES

Le lot d'observations dont nous disposons est fort modeste. Il serait présomptueux, dans ces conditions, de prétendre offrir ici des considérations définitives sur l'électro-cardiogramme du choc histaminique. Mais nous sommes autorisé, croyons-nous, à dégager les caractères essentiels des tracés que nous avons recueillis au cours de ce choc. Aussi bien ces caractères seraient assez concordants pour permettre une synthèse : il appartiendra à des recherches ultérieures d'établir si notre description répond bien à des caractères constants ou si elle relève pour une part de la loi des séries.

Nous envisagerons, tout d'abord, les modifications provoquées chez les sujets dont l'appareil cardio-vasculaire apparaît normal ou subnormal. Nous réserverons une mention particulière à l'étude du choc histaminique chez le coronarien.

A. — L'électro-cardiogramme du choc histaminique chez les sujets indemnes de cardiopathie

1° LE RYTHME CARDIAQUE a présenté toujours une accélération importante. Celle-ci apparaît habituellement quelques secondes après l'injection. Les chiffres extrêmes que nous avons relevés sont 62/78 et 84/150. La tachycardie est nette surtout à la suite des injections par voie intraveineuse et chez les sujets hypersympathicotoniques (inversion du R. O. C.). Par contre, nous n'avons pas constaté de relation étroite entre la dose injectée et le degré de la tachycardie.

Dans un cas, la tachycardie initiale a été suivie, au bout de deux minutes, d'une bradycardie sinusale, avec quelques courts lambeaux de bigéminisme.

A deux reprises, nous avons noté l'apparition d'extrasystoles. Encore s'agissait-il, dans un cas, d'un sujet qui aurait antérieurement souffert de troubles du rythme.

2° LES MODIFICATIONS DE L'ONDE P ont été des plus discrètes. Une fois seulement nous avons noté une augmentation d'amplitude avec silhouette acuminée. Dans une autre observation, au moment d'une phase de bradycardie, l'onde P s'est aplatie jusqu'à disparaître.

3° LE SEGMENT PR présente un raccourcissement qui, en certains cas, est hors de proportions avec la tachycardie. Il affecte, par ailleurs, sur plusieurs tracés, une forme curviligne sur laquelle nous reviendrons à propos de l'aspect « en guirlande ».

4° L'ONDE RAPIDE QRS offre assez souvent une diminution d'amplitude nette surtout en DI et DIII, et très exceptionnellement une augmentation. Dans un cas où l'onde QIII était accusée, son amplitude a subi une forte diminution au cours du choc histaminique.

5° LES MODIFICATIONS LES PLUS INTÉRESSANTES concernent le segment ST. Nous avons, en effet, observé dans presque tous les cas une dépression tantôt légère, tantôt de l'ordre de 1 millimètre 1/2 à 2 millimètres, apparaissant en moins d'une minute et ne persistant pas plus de quelques dizaines de secondes. Cette dépression s'accompagne habituellement d'une déformation curviligne. Par la suite, le segment ST affecte une disposition ascendante et plus ou moins rectiligne qui constitue une transition avant le retour à la forme initiale.

6° LES MODIFICATIONS DE L'ONDE T, non constantes, consistent en augmentation d'amplitude avec sommet pointu, en aplatissement ou en diphasisme. Nous n'avons jamais relevé d'inversion.

7° L'ENSEMBLE DE CES MODIFICATIONS RÉALISE ASSEZ SOUVENT UN ASPECT UN PEU SPÉCIAL qui, en raison de sa fréquence, mérite d'être souligné. Il s'agit d'un aspect « en guirlande » qui se présente essentiellement sous deux modalités. Tantôt le segment ST paraît continuer l'aspect curviligne de PR, tantôt les segments

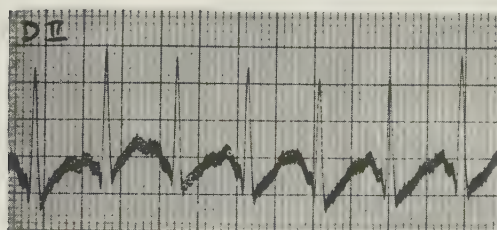
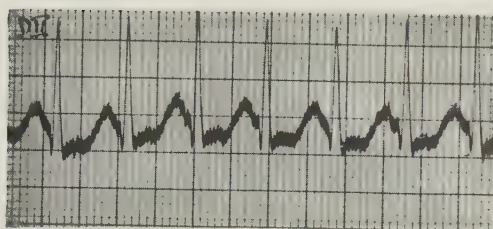
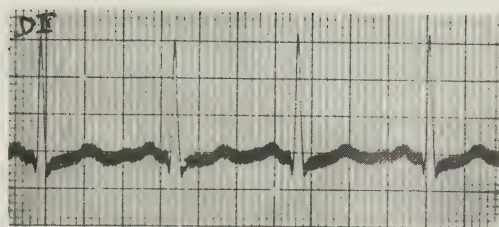


FIGURE III (Observation III). — P. Odette

PR et ST se font à peu près équivalents de part et d'autre de l'onde rapide.

8° LE RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE et la compression sino-carotidienne nous ont paru « sensibilisés » par le choc histaminique. Dans l'observation II, le R. O. C. est nul, la C. S. C. détermine un très faible ralentissement. Pendant le choc histaminique, ce ralen-

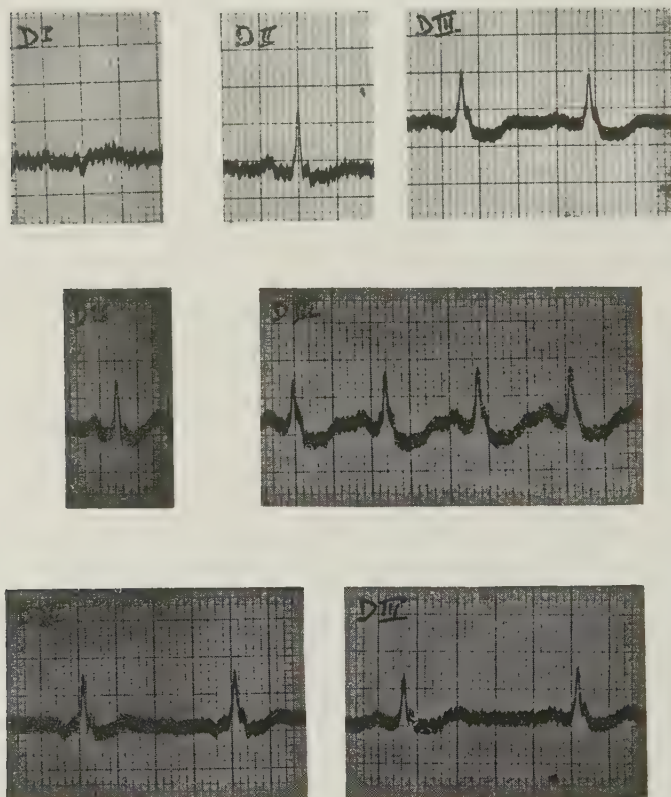


FIGURE IV (Observation IX). — B. Louis

tissement est au contraire accusé. Chez un petit vagotonique (Obs. X) le ralentissement est tel qu'il ramène le rythme à son chiffre initial même au delà (60 au lieu de 64). Ces faits confirment les constatations antérieures de Breitmann et de Fournier.

B. — L'électro-cardiogramme du choc histaminique chez le coronarien

Dans un cas (Obs. IX), le choc histaminique a été réalisé *chez un sujet souffrant de crises angineuses particulièrement sévères*, survenant à l'occasion des efforts et provoquant un état lipothymique durable. Avant l'injection, la force électromotrice est assez faible, il existe une onde Q III, un crochetage de l'onde R et un décalage du segment ST de type concordant.

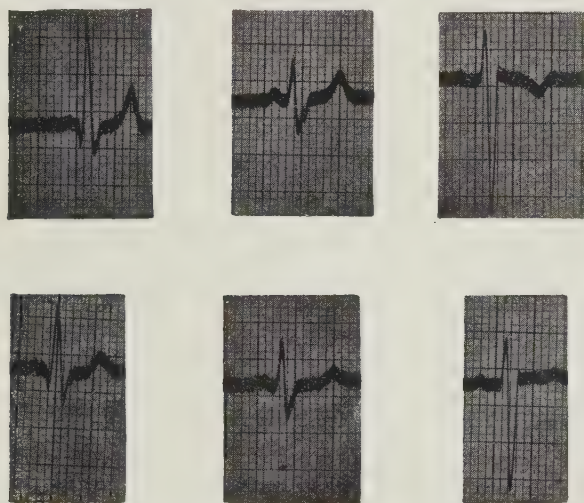


FIGURE V (Observation XIII). — Ange Di C...

L'injection de un milligramme d'histamine par voie intra-veineuse provoque une accélération du rythme (94/124), l'inversion de l'onde P et une nette augmentation du décalage du segment ST. Mais après quelques minutes, le rythme cardiaque diminue bien au delà de son point de départ (65 contractions) et, fait à souligner, au cours de cette période de bradycardie, le décalage du segment ST s'efface de façon à peu près complète.

Dans un autre cas (Obs. XIII), le tracé recueilli au repos présentait les *attributs de la coronarite*, et notamment onde T ample et pointue en DI et DII, négative, pointue et précédée d'un ST légèrement décalé en DIII. L'injection de un milligramme 1/2 d'histamine par voie intra-veineuse a corrigé, de façon transitoire mais nette, ces anomalies.

ESSAI D'INTERPRETATION PHYSIOLOGIQUE

La complexité des diverses actions de l'histamine rend cette interprétation particulièrement difficile. Il faut tenir compte de l'intervention simultanée et souvent contradictoire de nombreux facteurs susceptibles de modifier les résultats.

L'interprétation de la **tachycardie histaminique**, phénomène constant, nous l'avons vu, nous offre un premier exemple de ces difficultés. L'expérimentation « in vitro » atteste le pouvoir chronotrope positif de cette base aminée ; mais, d'autre part, tout ce que nous savons des corrélations cardio-vasculaires et de la tachycardie réflexe, provoquée aussi bien par la défaillance de la circulation de retour que par l'hypotension artérielle, permet d'envisager pour ce problème une autre solution. En fait, ces deux facteurs (pouvoir chronotrope et action réflexe) sont impossibles à dissocier sur le plan de la seule clinique.

Notre impression est cependant que tachycardie et baisse tensionnelle ne présentent pas de parallélisme absolument strict.

Les modifications de l'onde P sont exceptionnelles. L'augmentation d'amplitude de l'onde auriculaire, constatée dans un seul de nos cas et à la période de retour à la normale, peut être interprétée, soit comme une diminution du tonus du pneumo-gastrique (Einthoven), soit comme une expression de l'accroissement de travail du muscle cardiaque. L'aplatissement de l'onde P en période de bradycardie sinusale est très vraisemblablement d'origine vagale.

N'insistons pas sur *l'inversion de l'onde P observée chez notre malade atteint de coronarite* et pas davantage sur l'aspect curviligne de PR où certains auteurs verraient volontiers une altération d'origine coronarienne du complexe auriculaire.

Les modifications d'amplitude de Q R S, seules anomalies constatées au niveau de l'onde rapide, sont d'une interprétation très délicate en raison des résultats contradictoires publiés à ce sujet. Insistons simplement sur la diminution d'amplitude de l'onde Q III qui paraîtrait témoigner d'une amélioration de la circulation coronarienne.

Les transformations apportées à l'aspect du **segment S T** constituent, et de fort loin, l'élément le plus constant et le plus intéressant de notre étude.

Rappelons tout d'abord le sens de ces transformations. Il s'agit, dans la règle, d'une dépression légère ou accusée (atteignant parfois deux millimètres) avec incurvation du segment ; jamais nous n'avons relevé de nettes modifications concomitantes de l'onde T. Il s'agit donc, selon les données actuelles, d'un S'T coronarien.

Les anomalies de la série coronarienne sont considérées comme l'expression d'un trouble apporté au métabolisme cellu- Il s'agit donc, selon les données actuelles, d'un S T coronarien.

Une première hypothèse dans ce sens pourrait être discutée. L'histamine donne lieu à un spasme bronchique intense. On sait, par ailleurs, que l'anoxémie est susceptible de déterminer une dépression de S T (Rotschild, Kissin et Ruhl). N'est-il pas possible d'attribuer à un *déficit d'apport d'oxygène* la modification de ce segment S T ? Nous ne le croyons pas. L'anoxémie qui pourrait être réalisée dans ces circonstances *n'est pas comparable à celle qui est nécessaire pour faire apparaître*, chez le sujet normal, un décalage de S T. Il n'y a, d'autre part, sur nos tracés jamais inversion de T ; or, cette inversion s'observe assez souvent dans l'anoxémie. Enfin, selon Tigges, pour que l'anoxémie puisse réaliser ce décalage, la sommation de deux facteurs est indispensable : l'insuffisance de l'oxygénation et celle du débit coronaire.

Nous nous trouvons ainsi ramenés au facteur habituellement invoqué pour interpréter les anomalies de S T : *l'insuffisance du débit coronarien*.

Cette dernière peut elle même dépendre de trois facteurs :

- a) *L'insuffisance du débit circulatoire général ;*
- b) *L'hypotension aortique ;*
- c) *Une vaso-constriction des coronaires ;*

a) *Les modifications du débit circulatoire* provoquées par l'histamine n'ont pas fait l'objet d'études systématiques. Dans le cadre de nos recherches, deux facteurs peuvent être retenus comme susceptibles de réduire ce débit : la tachycardie et la diminution de la circulation de retour.

Nous ne pouvons envisager le premier sur des bases précises, car nous ignorons si, chez nos sujets, l'ondée systolique s'est abaissée de façon assez importante pour inverser les effets de la tachycardie. Par contre, *l'action capillaro-dilatatrice de l'histamine, le blocage de la circulation abdominale qu'elle réalise, permettent de prévoir une insuffisance certaine de la circulation de retour.*

Mais nous ne pouvons établir si celle-ci est à même de réaliser l'anomalie électrique constatée.

b) *Le second facteur susceptible de créer une insuffisance du débit coronaire est l'hypotension aortique.* La dépression la plus nette que nous ayons obtenue concerne précisément un sujet qui présentait une chute tensionnelle importante (de 14×8 à 11×4).

c) *Le troisième facteur est représenté par les modifications vaso-motrices dans le territoire des coronaires.* Dale et Richards considéraient l'histamine comme coronaro-constrictrice, mais cette opinion est discutée.

Au total, si nous cherchons à interpréter les modifications de ST dans le sens d'une insuffisance du débit coronarien, nous avons le choix entre divers mécanismes physio-pathologiques. *Il nous paraît que la chute du débit sanguin liée aux actions périphérique et abdominale de l'histamine, que l'hypotension artérielle peut être un pouvoir vaso-moteur s'exerçant dans le sens de la constriction des coronaires, rendraient compte, avec suffisamment de vraisemblance, de ces anomalies.*

Il existe cependant une façon absolument opposée de résoudre ce problème. Sur la préparation cardio-pulmonaire de Starling. Narayana a montré que l'injection d'histamine dans les veines provoquait une *élévation rapide du débit coronaire*, liée, selon toute apparence, à la dilatation de ces vaisseaux.

Les anomalies électriques que nous avons notées sont-elles incompatibles avec cette hypothèse? En aucune façon. Remarquons tout d'abord que le décalage de la ligne iso-électrique se fait *toujours dans le sens d'une dépression et ne s'accompagne jamais de modifications majeures de l'onde T.* Rappelons, d'autre part, les constatations faites par Laubry, P. Soulié et P. Laubry sur l'action de la théophylline-éthylène-diamine.

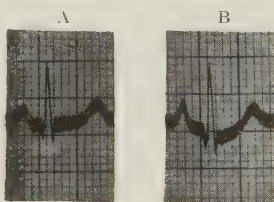
L'injection intra-veineuse chez le chien de théophylline-éthylène-diamine détermine, outre une légère tachycardie et des altérations passagères de P, des *modifications importantes de ST et de T.* Les dérivations et les connexions étant les mêmes que pour les chiens chez lesquels une ligature coronarienne a réalisé l'onde de Pardee, l'espace ST se décale dans un sens opposé à celui que donne l'ischémie, c'est-à-dire vers le bas.

Nos tracés offrent, à vrai dire, des décalages moins accentués que ceux présentés par Laubry et ses collaborateurs. Mais les

conditions du choc étaient fort différentes. Si l'on rapproche, par ailleurs, de telles constatations, celles observées au cours de l'effort musculaire ou sous l'effet d'autres dilatateurs coronariens, on adopterait volontiers les conclusions de Laubry : « à notre avis, cet aspect de la courbe électrique témoigne d'une *hyper-vascularisation momentanée du myocarde* par un système coronarien en pleine dilatation. Ainsi les décalages de ST dans une dérivation donnée par rapport à la ligne iso-électrique appartiennent aussi bien à la vaso-dilatation qu'à la vaso-constriction coronarienne : ils se font en sens opposé. » (Laubry).

Cette interprétation nous paraît d'autant plus vraisemblable que dans deux cas de choc histaminique réalisé chez des sujets présentant un décalage de ST par coronaride, nous avons vu ce décalage disparaître quelques minutes après l'injection.

Les modifications de l'onde T relevées chez les sujets normaux peuvent accepter plusieurs explications : modification du tonus vagal, augmentation du travail du cœur, modification de la circulation coronaire. Il est vraisemblable que ces divers facteurs interviennent à des degrés divers.



a) Aspect normal b) Au cours du choc

FIGURE VI. — Déformation en guirlande

Chez les sujets présentant un T coronarien, les modifications provoquées par le choc histaminique sont particulièrement intéressantes : les anomalies s'effacent à la suite de l'injection. Il semble-fait donc que le choc histaminique améliore les conditions d'une circulation coronaire perturbée.

Nous avons enfin signalé sur nos tracés l'apparition assez fréquente d'une image un peu particulière, caractérisée par le décalage vers le bas et l'aspect concave des segments PR et SI — image qui est relevée dans nos observations sous le nom d'*aspect « en guirlande »*.

Rappelons que l'aspect décalé et concave de tout l'espace P T a été décrit par Herles, puis par Puddu chez certains sujets neurotoniques après effort (1), et par Joly, à la suite d'injections intra-veineuses de cardiazol. Selon ce dernier auteur, il s'agirait d'une manifestation de choc.

(1) Cet aspect « en guirlande » doit être cependant assez rare à la suite de l'effort. Il n'a jamais été observé par Jouve — tout au moins sous une forme vraiment caractéristique — dans une série de 35 tracés recueillis chez les sportifs après un violent effort de compétition. Nous l'avons relevé au contraire quatre fois sur 14 observations de choc histaminique.

CONSIDERATIONS GENERALES

De l'étude analytique de nos tracés et de cet essai d'interprétation physio-pathologique, nous pouvons dégager quelques brèves considérations.

1) En ce qui concerne les modifications d'ordre rythmique, le choc histaminique est surtout remarquable par la tachycardie *initiale* sur nos tracés, les *extrasystoles* sont exceptionnelles, la *brachycardie* n'a été relevée que dans deux cas.

Cette tachycardie diffère donc de celle provoquée par l'adrénaline (Diliberto), le cardiazol (Géraudel), en raison de la rareté des troubles du rythme. Elle s'oppose à la tachycardie de l'effort par l'absence habituelle d'augmentation d'amplitude des ondes S et T.

2) *Les modifications du segment ST et de l'onde T sont de style coronarien.* Nous avons souligné les difficultés que suppose leur interprétation. Nous admettrions volontiers que ces modifications aient le sens d'une vaso-dilatation coronarienne : rien n'est plus suggestif, à ce point de vue, que l'observation XIII il existe avant l'épreuve des signes de la série myocardique (élargissement de QRS avec crochétage) et de la série coronarienne (léger décalage de ST, onde du type T₃ de Parkinson et Betfort). Au cours du choc histaminique, les signes de la série coronarienne s'effacent, ceux de la série myocardique demeurent identiques.

Toutefois, l'incertitude qui s'attache à l'interprétation de certaines anomalies électro-cardiographiques, l'amphotropisme bien connu des drogues pharmacodynamiques, nous interdisent de présenter cette solution autrement que sous forme d'une hypothèse de travail.

3) *L'aspect « en guirlande » de l'espace PT* paraît être un phénomène de choc. Rappelons que Herles, puis Puddu l'ont observé après l'effort chez des sujets vagotoniques, et que l'histamine a une action parasympathico-mimétique qui est aujourd'hui bien connue.

4) De toute façon, le caractère transitoire des modifications provoquées et l'évolution du choc histaminique ne permettent pas d'envisager encore sous cette forme l'emploi de l'histamine dans la thérapeutique des syndromes coronariens.

CONCLUSIONS

L'objet de notre étude a porté sur :

1) *Quatorze observations* de choc histaminique, étudiées sous contrôle électro-cardiographique ;

2) Dans tous les cas, nous avons noté une *tachycardie initiale* en rythme sinusal dont le degré paraît lié au comportement individuel du sujet plus qu'à la dose injectée. Les extrasystoles ont été exceptionnelles. Une phase secondaire de bradycardie a été notée dans deux observations.

3) *Les modifications du complexe ventriculaire* les plus notables intéressent le segment ST et l'onde T et sont de style coronarien. La nature de ces modifications ne peut être établie avec certitude. *Nous avons cru cependant possible de retenir l'hypothèse d'une réaction vaso-dilatatrice.*

Nous avons noté par ailleurs, avec une relative fréquence, un aspect en guirlande de l'espace PT que nous avons rapproché de modifications analogues survenues à l'occasion de chocs divers.

4) Nos observations sont susceptibles de pouvoir apporter au difficile problème de la vaso-motricité coronarienne une contribution dont des recherches ultérieures doivent permettre de vérifier la nature et l'importance.

LU ET APPROUVÉ :
Marseille, le 16 janvier 1940
Le Président de Thèse,
Lucien CORNIL.

VU ET APPROUVÉ :
Le Doyen,
Lucien CORNIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Aix, le 20 janvier 1940
Le Recteur : GAU.

BIBLIOGRAPHIE

- ANREP et BARSOUM. — Appearance of histamine in the venous blood during muscular contraction. *J. of Physiol.*, 1935.
- ANREP, BARSOUM, TALAAT et VIENINGER. — Determination of histamine in the blood. *J. Phys.*, 1939, 95, 476.
- BARSOUM et GADDUM. — Pharmacological estimation of histamine in the blood. *J. of Physiol.*, 1935, 1.
- BARTSCHI (W). — Die reaktion der Coronararterie auf Histamin. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 238, 606-614, 1937.
- BEST et MAC HENRY. — Histamine. *Phys. Review*, 1931.
- BINET et MARQUIS. — Destruction d'histamine par le poumon. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 1935, 1285.
- BINET (L.), STRUMZA (M.-V.) et ORDONEZ (J.-H.). — Cœur et Anoxémie. *Arch. des Mal. du Cœur*, janvier 1938, p. 11.
range of intraveously injected histamine in the Rat. *Am. J. of Phys.*, 1938, 124, 412-420.
- BRAM, ROSE et BROWNE. — The distribution and rate of disappearance of histamine in the rat. *Am. J. of Phys.*, 1938, 124, 421-426.
- BRUCH. — Histamierung auf die Blutgefäße des Gehirns. *Klin. Woch.*, 1937, 16, 236-7.
- BURNSTEIN. — Recherches sur les circulations sanguine et aérienne dans les poumons du cobaye. Variations provoquées par divers agents pharmacologiques. *J. de Phys. et de Path. Gén.*, 1^{er} mars 1938.
- CORNIL. — Sur quelques considérations physio-pathologiques concernant l'action de l'histamine intra-dermique. *Soc Méd. Marseille*, 2 février 1938.
- Coxarthie et traitement histaminique. *Soc. Méd. Marseille*, 23 février 1938.

- CORNIL et FOURNIER. — Sur les modifications de la réaction histaminique à la décompression. *Soc. Méd. Marseille*, 8 février 1938.
- CORNIL et MALMÉJAC. — Sur les réactions salivaires sous-maxillaires provoquées par l'histamine. *Compte Rendu Soc. Biol.*, décembre 1938.
- CORNIL, MALMÉJAC et FOURNIER. — Action de l'histamine dans l'insuffisance pancréatique. *Soc Méd. Marseille*, 28 juin 1939.
- CORNIL et MOSINGER. — Réactions parenchymateuses après injections in vitro d'histamine chez les holothuries. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 1935, p. 162.
- DELHERM et GAJDOS. — L'histamine. Paris 1935.
- DEMOOR. — Physiologie des capillaires. *Traité de Physiol. Norm. et Pathol.*
- EBBECKE. — Gefassreaktionen. *Ergebnisse des Physiol.*, X, XXII, 1923, 401.
- EGGERTH. — The production of histamine in bacterial cultures. *J. Bact.*, 1939, 37, 205.
- ELDBACHER. — Kurtzgefasstes lehrbuch der physiologischen Chemie, Berlin 1938.
- EPPINGER et HANS. — Ueber Eine eigentumbliche Hautuakin hervorgerufen durch ergamin. *Wien. Med. Woch.*, 63, 1415.
- FOURNIER (André). — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de l'histamine. *Thèse*, Marseille 1939.
- GAJDOS. — L'histamine comme transmetteur chimique. *Pr. Méd.*, 2 avril 1938.
- HESS. — Die regulierung des blutk reislaufes. *Leipzig*, 1930.
- HORESSI et AKON. — Cutan reaktionen der capillaren and adrenalin und histamin bei kardiopathien. *Z. f. Ges. Exper. Med.*, 1936, 99, 17, 27.
- HOSOYA. — Arch. Die einfluss der Narkose and die gefass wirkung des histamines beim kaninchen. *Arch. f. Exper. Path. Pharmac.*, 1931, 159, 41-46.

- HUYGHEBAERT et HEYMANS. — Vaso-motricité de la muqueuse nasale. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 1935.
- INCHLEY. — The action of histamine the veins. *Brit. Med. J. I.*, 1923, 679.
- JOLY (Fr.). — Discussion d'une communication de E. Géraudel : Recherches électro-cardiographiques au cours du traitement des schizophrènes par le cardiazol. *Soc. Fr. de Cardiologie*, 17 août 1938.
- LAMBERT (J.). — Les altérations d'origine coronarienne du complexe électro-cardiographie auriculaire. *Arch. Mal. Cœur*, 1937, p. 3.
- LAUBRY, SOULIÉ (P) et LAUBRY (P.). — Action de la théophylline éthylène diamine sur la circulation coronarienne. *Arch. Mal. Cœur*, 1937, p. 265.
- LAUBRY (Ch.), WALSER (J.) et DELANGLADE (L.). — Influence de l'asphyxie expérimentale sur le cœur. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 8 mars 1932.
- MAKOTO-HISIHARA et TUNEZI-IWAO. — The histamine content of the heart. *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1938, 188, 110.
- MARCOU et PARHON. — Inotropisme, histaminogénèse et circulation coronarienne à l'état physiologique et sous l'influence de l'histamine. *Journ. de Phys. et de Pathol. Génér.*, mars 1938, 46, 49.
- MARCOU, PARHON et COMSA. — Teneur en histamine du sang normal et pathologique. *Soc Méd. Hôp. Bucarest*, 1936, 9.
- MARCOU. — La production cardiaque d'histamine sous la dépendance du travail du cœur. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 11 février 1939.
- Le pouvoir histaminolytique du sang empêche l'accroissement de l'histaminémie. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 11 février 1939.
 - L'action de l'adrénaline sur les coronaires est indépendante de la production cardiaque d'histamine. L'acide ascorbique empêche cette production. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 12 janvier 1939.

- MASSIONE. — Istamina e secrezione pancreatica. *Gaz de l'Osped.*, 1^{er} septembre 1939.
- MOLINARI-TOSATTI. — L'influenza dell'istamina sulla secrezione pancreatica. *Boll. d. Soc. Ital. di Biol. Sper.*, 3 : 928-931, juillet 1928.
- NARAYANA. — Vaso-constriction et vaso-dilatation des coronaires. *Compte Rendu Biol.*, 1933, 550.
- NATHAN, CROSSBY et NORCROSS. — Intra cerebral blood flow. An experimental study. *Arch. Neurol. Scych.*, 1938, 40, 291.
- œLTZNITZ et CORNIL. — Modifications de l'amplitude des oscillations sous l'influence de la compression oculaire. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 7 décembre 1918.
- PARAF, KLOTZ et LÉVY. — Etude de l'hyper-catarrhal. L'épreuve de la galactosurie provoquée après injection d'histamine. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 30 juillet 1939.
- PARROT. — Histamine et phénomènes anaphylactiques. *Thèse*, Paris 1938.
- POCOULE. — Recherches sur l'histaminémie normale et pathologique. *Thèse*, Paris 1937.
- POLICARD. — Revue critique sur la circulation capillaire. *Lyon Chir.*, 1929.
- ROTHSCHILD (P.) et KISSIN (M.). — Induced general Anoxemia causing ST deviation in electro-cardiogram. *Am Heart J.*, 8 février 1933.
- ROUSSY et MOSINGER. — La réaction cutanée locale à l'histamine, modifications physiologiques et pathologiques et son mécanisme. *Presse Méd.*, 26 avril 1933.
- A propos de la réaction cutanée locale à l'histamine. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 19 déc. 1931, 1129.
 - Sur le rôle des fibres sensibles dans le mécanisme de la vaso-dilatation. Réflexe d'origine histaminique. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 19 déc. 1931, 1129.
 - Sur l'influence de certains facteurs locaux dans la réaction cutanée à l'histamine. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 9 janvier 1932, p. 26.

- ROUSSY et MOSINGER. — Etude comparative de l'oscillogramme et de la réaction cutanée locale à l'histamine. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 27 février 1932, p. 633.
- RUHL (A.). — Les modifications d'origine anoxémique de l'onde tardive électrique chez les sujets normaux. *Zeitsch. für Kreislauf.*, 393, 1938 (11, 1^{er} juin).
- TIFFERNEAU et BROWN. — Influence opposée des ions H et OH sur l'action de l'histamine sur les fibres lisses. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 1935.
- TIGGES (F.-R.). — L'électro-cardiogramme de l'anoxémie. *Zeit. für Kreisl.*, 1^{er} avril 1937, 7, 225.
- TINEL (J.) et UNGAR (G.). — Vaso-dilatation et libération locale de substances histaminiques. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 1935, 118, 1148.
- TINEL (J.), UNGAR (G.) et BRINCOURT (J.). — Etude comparée des lésions pulmonaires expérimentales d'origine nerveuse. *Ann. d'Anat. Path.*, 1936, 13, 899.
- TINEL (J.), UNGAR (G.), GROSSIORD (A.) et PARROT (J.-L.). — Recherches sur la production expérimentale de lésions abdominales par l'excitation des racines postérieures. *Ann. Anat. Path.*, 1937, 14, 213.
- TOURNADE (A) et MALMÉJAC (J.). — Mécanisme du réflexe vaso-dilatateur que provoque l'excitation du nerf de Hering. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 1933, 112, 679.
- UNGAR. — Circulation cérébrale. *S. M. P.*
- UNGAR (G. et A.). — Mise en liberté d'histamine dans l'embolie pulmonaire et intestinale. *Compte Rendu Soc. Biol.*, 1939, 13, 1447.
- UNGAR. — Histaminergie normale et pathologique, 1937.
-

Table des Matières

INTRODUCTION	9
--------------------	---

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR L'HISTAMINE	11
<i>Rappel chimique</i>	13
<i>Le métabolisme de l'histamine</i>	16
<i>Principaux effets de l'histamine</i>	19
<i>Effets cardio-vasculaires de l'histamine</i>	22

CHAPITRE II

LES OBSERVATIONS	25
------------------------	----

CHAPITRE III

ETUDE ANALYTIQUE DES TRACÉS	33
ESSAI D'INTERPRÉTATION PHYSIOLOGIQUE	39
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES	44
CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE	46

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
